NCML Neutrosophic Computing and Machine Learning {Número especial: La neutrosofía y su impacto en la sociedad. Perspectiva en el contexto ecuatoriano}, Vol. 26, 2023

University of New Mexico



# Método para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19

# Method for epidemiological monitoring of severe acute hepatitis of unknown origin in pediatric population during the current COVID 19 pandemic

**Diana Lorena Jordán Fiallos [1], Jennifer Carolina López Paredes[2], and Doménica Paulina Quiroz Gallardo[3]**

[1] Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador. E-mail: ua.dianajordan@uniandes.edu.ec

[2] Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador. E-mail: ma.jenniferclp60@uniandes.edu.ec

[3] Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador. E-mail: ma.domenicapqg12@uniandes.edu.ec

**Resumen**. Esta investigación se enfoca en la comparación de casos clínicos en pacientes pediátricos que presentaron hepatitis aguda grave de etiología desconocida con el propósito de evaluar la severidad que pudiera presentarse en este grupo de riesgo, caracterizado por síntomas gastrointestinales, valores elevados de las enzimas hepáticas (mayor a 500 UI / L), debería considerarse la monitorización de la función hepática. A partir de lo cual la presente investigación propone el desarrollo de un método para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la pandemia de COVID 19.

**Palabras Claves:** control epidemiológico, hepatitis aguda grave, población pediátrica, pandemia de COVID 19.

**Summary.**. This research is focused on the comparison of clinical cases in pediatric patients who presented severe acute hepatitis of unknown etiology with the purpose of evaluating the severity that could occur in this risk group, characterized by gastrointestinal symptoms, elevated values of the liver enzymes (greater than 500 IU/L), monitoring of liver function should be considered. From which the present investigation proposes the development of a method for the epidemiological control of severe acute hepatitis of unknown origin in the pediatric population during COVID 19 pandemic.

**key words:** epidemiological control, severe acute hepatitis, pediatric population, COVID 19 pandemic.

## 1 Introducción

Hasta el 17 de mayo del 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó 429 casos de hepatitis aguda infantil de origen desconocido, en pacientes con rango de edad entre 1 mes y 16 años, la mayoría de los casos procedían de países de la región europea de la OMS, y por ahora se ha registrado en 22 países, aunque solo en 12 como Reino Unido, España, Estados Unidos e Israel se han encontrado más de cinco casos en el territorio. Sumado a esto se acompaña un pronóstico desfavorable: 6 de los pacientes fallecieron y 26 necesitaron un trasplante [1].

Hasta el momento Ecuador no presenta casos de hepatitis aguda grave en población pediátrica, sin embargo, el Ministerio de Salud Pública (MSP) ha levantado la alerta de vigilancia para todo el sistema de salud del país frente al posible aparecimiento de síntomas relacionados a esta patología [2].

Clínicamente los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, vómitos, ictericia, y en gran parte de los casos no se evidenció fiebre. Al examen de laboratorio se demostró valores elevados de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa mayor a 500 UI / L). En estos pacientes los virus de la hepatitis (A, B, C, D, E) no se han encontrado, pero sorprendentemente, en In-

glaterra y Escocia, el 75,5 % y el 50 % de los casos han dado positivo para adenovirus humanos (HAdV) y en algunos casos se realizó una subtipificación molecular, de los cuales 18 niños dieron positivo al adenovirus F tipo 41 [3], siendo esta la principal hipótesis del posible daño hepático causado en niños.

Otras hipótesis sobre la patogenia incluyen: disminución de la inmunidad producto de la ausencia a la exposición de patógenos durante la pandemia de COVID-19 y por ende mayor susceptibilidad a infección por adenovirus, relajación de las medidas durante la pandemia trajo consigo un incremento masivo de infecciones por adenovirus, infección previa o una coinfección (con SARS-CoV-2 o un patógeno alternativo), exposición a toxinas, fármacos o factores ambientales.

Por otro lado, los viajes internacionales y la administración de la vacuna por COVID 19, no se consideran factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad. Después de obtener información relevante sobre los pacientes, basada en el cuadro clínico y los informes de laboratorio, un equipo multidisciplinario compuesto por médicos de los departamentos de pediatría, enfermedades infecciosas, medicina de emergencia y cuidados intensivos debe garantizar un reconocimiento diagnóstico rápido y tratamiento oportuno sobre esta enfermedad [4], [5].

## 2. Diseño del método para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la pandemia de COVID 19

El método propuesto consta de tres procesos principales: selección de perfiles, evaluación de las alternativas y selección de la base de conocimiento del perfil de semejanza.

A continuación, se presenta el flujo de trabajo. Está basado fundamentalmente en la propuesta de Cordón [6, 7], [8] para sistemas de recomendación basados en conocimiento permitiendo representar términos lingüísticos y la indeterminación mediante números SVN [9-11], [12-14].

La lógica neutrosófica (NL) es un armazón general para unificación de muchas lógicas existentes. Generaliza la lógica borrosa (especialmente la lógica intuicionista borrosa). La idea importante de NL es caracterizar cada declaración lógica en un espacio 3D neutrosófico, donde cada dimensión del espacio representa la verdad (T) respectivamente, la falsedad (F), y indeterminancia (I) de la declaración baja consideración, donde T, I, F son estandarte o no estandarte real subconjunto de [-0, 1+] [ [15], [16].

La unidad de intervalo clásico [0,1] se puede usado. T,I,F son componentes independientes dejando espacio para información incompleta (cuando la suma superior <1); para consecuente e información contradictoria; (cuando el suma superior >1) o información completa (suma de componentes =1)[17], [18], [16].

Los conjuntos neutrosóficos son una generalización de conjunto borroso (espacialmente de conjunto intuicionístico borroso). Deja ser U, un universo de discurso, y M un conjunto incluido en U. Un elemento x de U es notado en respeto del conjunto M como x(T, I, F) y pertenece a M en el modo siguiente: Es t% verdad en el conjunto, i% indeterminante (desconocido si sea) en el conjunto, y f% falso, donde t varia en T, i varia en I, f varia en F [19], [20].

Estadísticamente T, I, F son subconjuntos, pero dinámicamente T, I, F son funciones u operaciones dependiente de muchos parámetros desconocidos o conocidos [17], [21], [22-24].

Con el propósito de facilitar la aplicación práctica a un problema de toma de decisiones y de la ingeniería se realizó la propuesta los conjuntos neutrosóficos de valor único [25] (SVNS por sus siglas en inglés) los cuales permiten el empleo de variable lingüísticas [26] lo que aumenta la interpretabilidad en los modelos de recomendación y el empleo de la indeterminación.

Sea X un universo de discurso.Un SVNSA sobre X es un objeto de la forma.

$$A = \{\langle x, u_A(x), r_A(x), v_A(x)\rangle : x \in X\} \quad (1)$$

donde $u_A(x): X \rightarrow [0,1]$, $r_A(x), : X \rightarrow [0,1]$ y $v_A(x): X \rightarrow [0,1]$ con $0 \leq u_A(x) + r_A(x) + v_A(x) : \leq 3$ para todo $x \in X$. El intervalo $u_A(x), r_A(x)$ y $v_A(x)$denotan las membrecías a verdadero, indeterminado y falso de x en A, respectivamente. Por cuestiones de conveniencia un número SVN será expresado como $A = (a, b, c)$, donde $a$, $b$, $c \in [0,1]$, y + $b + c \leq 3$.

La descripción detallada de cada una de sus actividades y del modelo matemático que soporta la propuesta es presentada a continuación.

### 2.1 Creación de la base de datos con los perfiles para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido

Cada una de las infecciones $a_i$ será descrita por un conjunto de características que conformarán el perfil de control epidemiológico.

$$C = \{c_1, \ldots, c_k, \ldots, c_l\} \quad (2)$$

Este perfil puede ser obtenido de forma directa a partir de los algoritmos computacionales utilizados para la captura de datos [27, 28]:

$$F_{a_j} = \{v_1^j, \dots, v_k^j, \dots v_l^j\}, j = 1, \dots n \quad (3)$$

Las valoraciones de las características de las infecciones, $a_j$, serán expresadas utilizando la escala lingüística S, $v_k^j \in S$ donde $S = \{s_1, \dots, s_g\}$ es el conjunto de término lingüísticos definidos para evaluar la característica $c_k$ utilizando los números SVN. Para esto los términos lingüísticos a emplear son definidos [29, 30].
Una vez descritas el conjunto infecciones asociadas a la atención sanitaria y la resistencia antimicrobiana que representan las alternativas:

$$A = \{a_1, \dots, a_j, \dots, a_n\} \quad (4)$$

Los perfiles son guardados en una base de datos para su posterior recuperación.

**2.2 Obtención del perfil de epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido**

En esta actividad se determina la información de los perfiles epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19 sobre las preferencias de estos almacenándose en un perfil de modo que:

$$P_e = \{p_1^e, \dots, p_k^e, \dots, p_l^e\} \quad (5)$$

El perfil estará integrado por un conjunto de atributos que caracterizan a las infecciones:

$$C^e = \{c_1^e, \dots, c_k^e, \dots, c_l^e\} \quad (6)$$

Donde $c_k^e \in S$
Este puede ser obtenido mediante ejemplo o mediante el llamado enfoque conversacional y mediante ejemplos los cuales pueden ser adaptados [31].

**2.3 Filtrado de los perfiles de control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido**

En esta actividad se filtran los perfiles control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19 de acuerdo al perfil almacenado para encontrar cuáles son las más adecuadas según las características presentes [32-34].

Con este propósito se calculada la similitud entre el perfil de los pacientes, $P_e$ y cada perfil disponible $a_j$registrado en la base de datos. Para el cálculo de la similitud total se emplea la siguiente expresión:

$$S_i = 1 - \left( \left( \frac{1}{3} \sum_{j=1}^{n} \left\{ \left( \left| a_{ij} - a_j^* \right| \right)^2 + \left( \left| b_{ij} - b_j^* \right| \right)^2 + \left( \left| c_{ij} - c_j^* \right| \right)^2 \right\} \right)^{\frac{1}{2}} \right) \quad (7)$$

La función S calcula la similitud entre los valores de los atributos del perfil de control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19. y los almacenados, $a_j$[35].

**2.4 Generación de recomendaciones**

Una vez calculada la similitud entre el perfil de control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19 y los almacenados en la base de datos, cada uno de los perfiles se ordenan de acuerdo a la similitud obtenida representados por el siguiente vector de similitud [36, 37].

$$D = (d_1, \dots, d_n) \quad (8)$$

La mejor recomendación serán aquellas que mejor satisfagan las necesidades del perfil del paciente, o sea, que presente mayor similitud.

## 3 Implementación del método para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19

La presente sección describe la implementación del método propuesto para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la pandemia de COVID 19. La herramienta permite la obtención de datos facilitando el control epidemiológico. La figura 1 muestra el cuadro clínico por hepatitis aguda de causa desconocida en población pediátrica.

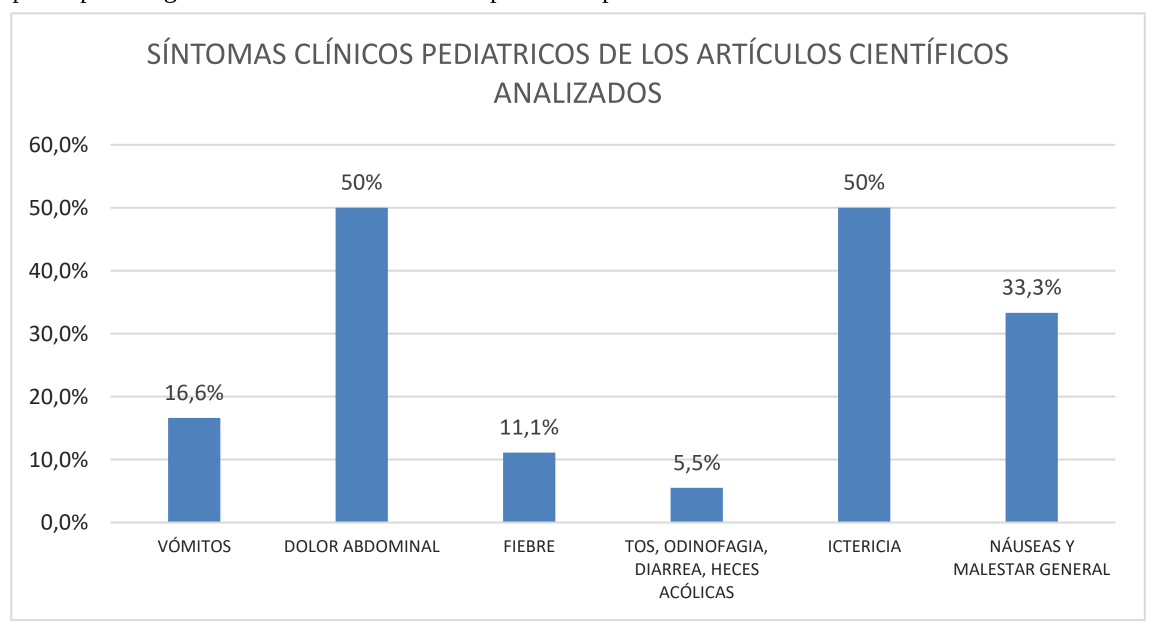



**Figura 1**: Cuadro clínico por hepatitis aguda de causa desconocida en población pediátrica.

En la Figura 1 se considera una población de 18 pacientes pediátricos, en su mayoría con diagnóstico positivo a COVID-19 a través de exámenes de laboratorio, gran parte fueron pacientes sintomáticos (94,4%), clínicamente se presentaron con: vómitos (16,6%), dolor abdominal (50%), fiebre (11,1%), tos, odinofagia, diarrea, heces acólicas (5,5%), ictericia (50%), náuseas y malestar general (33,3%) y asintomáticos (5,5%).

El 72,2% que equivalen a 1PACIE3 pacientes pediátricos de la población analizada, tuvo una evolución favorable sin precisar de cuidados intensivos, mientras que un 27,8% que equivalen a 5 pacientes pediátricos de la población analizada, se encuentran hospitalizados incluido uno que tuvo trasplante hepático exitoso, finalmente un 0%, que equivalen a 0 pacientes pediátricos de la población analizada, fallecieron.

La mayoría de los pacientes tuvo un resultado positivo para SARS COV 2, esto evidenciaría que este virus, guarda una posible relación con la hepatitis aguda de etiología desconocida en la población pediátrica analizada, dando como resultado una buena evolución en los pacientes que no tenían un daño hepático previo. Por otra parte, dentro de la serie de casos, se presentaron cuatro pacientes que requirieron trasplante hepático y uno de ellos tuvo una cirugía exitosa.

A continuación se presenta un ejemplo demostrativo a partir del cual se parte de la base de datos que posee:

$$A = \{a_1, , , a_{18}\}$$

Descrito por el conjunto de atributos

$$C = \{c_1, c_2, c_3, c_{4,}, c_5, c_6\}$$

Los atributos se valorarán en la siguiente escala lingüística (Tabla 1). Estas valoraciones serán almacenadas para nutrir la base de datos.

**Tabla 1**: Términos lingüísticos empleados [38].

| Término lingüístico | Números SVN |
|---|---|
| Extremadamente buena(EB) | (1,0,0) |
| Muy muy buena (MMB) | (0.9, 0.1, 0.1) |
| Muy buena (MB) | (0.8,0,15,0.20) |
| Buena(B) | (0.70,0.25,0.30) |

| | |
|---|---|
| Medianamente buena (MDB) | (0.60,0.35,0.40) |
| Media(M) | (0.50,0.50,0.50) |
| Medianamente mala (MDM) | (0.40,0.65,0.60) |
| Mala (MA) | (0.30,0.75,0.70) |
| Muy mala (MM) | (0.20,0.85,0.80) |
| Muy muy mala (MMM) | (0.10,0.90,0.90) |
| Extremadamente mala (EM) | (0,1,1) |

La Tabla 2 muestra una vista con los datos utilizado en este ejemplo.

**Tabla 2:** Base de datos de perfiles para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica.

| | $c_1$ | $c_2$ | $c_3$ | $c_4$ | $c_5$ | $c_6$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $a_1$ | B | MB | M | MD | MD | MD |
| $a_2$ | MMB | M | B | B | B | B |
| $a_3$ | MMB | M | B | M | M | M |
| $a_4$ | M | MMB | B | B | B | B |
| $a_5$ | B | MB | B | MDB | M | MD |
| $a_6$ | B | MD | M | MMB | B | B |
| $a_7$ | MDB | B | B | M | MDB | M |
| $a_8$ | MD | M | MB | MD | MMB | B |
| $a_9$ | B | B | M | B | M | MDB |
| $a_{10}$ | M | MD | M | M | MD | MMB |
| $a_{11}$ | B | B | MD | B | B | M |
| $a_{12}$ | MDB | B | B | MD | M | MD |
| $a_{13}$ | MMB | B | M | B | B | B |
| $a_{14}$ | M | MDB | B | MD | B | M |
| $a_{15}$ | MD | M | B | MB | MMB | B |
| $a_{16}$ | B | B | MMB | M | MMB | MD |
| $a_{17}$ | M | MD | MMB | M | M | B |
| $a_{18}$ | B | B | M | MMB | B | MMB |

Si un especialista del sistema de salud $u_e$, desea recibir las recomendaciones del sistema deberá proveer información al mismo expresando sus perfiles para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19. En este caso:

$$P_e = \{\text{M, MD, M, M, MD, MMB}\}$$

El siguiente paso en nuestro ejemplo es el cálculo de la similitud entre el perfil epidemiológico y los perfiles almacenados en la base de datos.

**Tabla 3:** Similitud entre los perfiles almacenados y el perfil epidemiológico

| $a_1$ | $a_2$ | $a_3$ | $a_4$ | $a_5$ | $a_6$ | $a_7$ | $a_8$ | $a_9$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.3<br>3 | 0 | 0.16 | 0.16 | 0 | 0.33 | 0.16 | 0 | 0.1<br>6 |
| $a_{10}$ | $a_{11}$ | $a_{12}$ | $a_{13}$ | $a_{14}$ | $a_{15}$ | $a_{16}$ | $a_{17}$ | $a_{18}$ |
| 1 | 0 | 0 | 0.16 | 0.16 | 0 | 0.16 | 0.50 | 0.3<br>3 |

En la fase de recomendación se recomendará aquel perfil que más se acerquen al perfil para el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19. Un ordenamiento de los perfiles basado en esta comparación sería el siguiente.

$$\{a_{10}, a_{17}, a_1, a_6, a_{18}\}$$

En caso de que el sistema recomendará los dos casos más cercanos, estas serían las recomendaciones:

$$a_{16}, a_{17}$$

La aplicación de las recomendaciones provee una vecindad lo más cercano al perfil comparativo para el ejemplo en cuestión la solución es:

$$a_{16}$$

## 4. Discusión

Las investigaciones en torno a la hepatitis aguda de origen desconocido en pacientes pediátricos han generado gran interés y a pesar que gran parte de estos estudios se han realizado en Europa, en esta revisión bibliográfica se incluyeron artículos no solo del continente europeo, sino también de América ya que según la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) países como Estados Unidos está entre los que posee un mayor índice de morbilidad por esta enfermedad [5].

De los 18 pacientes pediátricos, en su mayoría con diagnóstico positivo a COVID-19 (77,8%), gran parte fueron sintomáticos (94,4%), que clínicamente se presentaron con: vómitos, dolor abdominal, fiebre, ictericia, náuseas/malestar general y entre los menos frecuentes: tos, odinofagia, diarrea, heces acólicas, y con un caso asintomático.

Este análisis dio como resultado una alta probabilidad de que la población pediátrica estudiada y positiva a SARS COV 2 sea más susceptible a desencadenar una inflamación en los hepatocitos [1], sin embargo, no presentan mayor severidad en su cuadro clínico y evolución, siempre y cuando no sean pacientes inmunocomprometidos o con daño hepático. Se recomienda hacer un seguimiento estrecho en niños con COVID 19 y anomalías hepáticas dado el conocimiento limitado del impacto a largo plazo de SARS COV 2 en el hígado.

Existen varias hipótesis sobre la etiopatogenia de esta enfermedad que incluyen: infección previa o una coinfección (con SARS-CoV-2 o un patógeno alternativo), exposición a toxinas, fármacos o factores ambientales. Esto es especialmente relevante, por una parte, en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas preexistentes, en los cuales el riesgo de toxicidad es mayor y, por otra, en pacientes trasplantados hepáticos, por las potenciales interacciones con fármacos inmunosupresores utilizados de forma habitual [39].

El 27,7% que equivalen a 5 pacientes dieron positivo para adenovirus, y la principal hipótesis se centra en este virus, ya sea una nueva variante con un síndrome clínico distinto o una variante que circula de forma rutinaria, que está afectando más gravemente a los niños más pequeños que son inmunológicamente ingenuos. Este último escenario puede ser el resultado de la mezcla social restringida durante la pandemia de COVID-19 [40].

En la muestra obtenida se presentaron 2 casos con alteraciones genéticas: inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X y receptor toll-like 7 polimorfismo de un solo nucleótido Gln11Leu. En el primer paciente la falta de células T, células NK y células B funcionales, se asoció con un curso atípico que incluyó hepatitis de presunta etiología viral, los hallazgos en este paciente único deberían informar estudios futuros sobre el papel de la inmunidad adaptativa y las células NK para determinar la gravedad y las manifestaciones clínicas de COVID-19 y la eliminación viral [41].

En el segundo paciente, la hepatitis provocada por el SARS-CoV-2 podría estar asociada a la alteración de la inmunidad innata frente al virus provocada por el polimorfismo en el receptor tipo Toll 7 (tlr-7 rs179008) [42].

En la actualidad, se pueden descartar las vacunas contra el COVID-19 como un desencadenante potencial ya que la mayoría de los niños afectados no han sido vacunados. No se han visto vínculos hasta ahora con respecto a otras vacunas basadas en adenovirus [43].

## Conclusión

Con el desarrollo del método fue posible el control epidemiológico de hepatitis aguda grave de origen desconocido en población pediátrica durante la actual pandemia de COVID 19. La hepatitis grave de origen desconocido conlleva al trabajo de un equipo multidisciplinario sumado a una buena anamnesis, examen físico y análisis de laboratorio para un temprano diagnóstico y tratamiento oportuno.

Es necesaria la recolección de más datos para caracterizar de manera adecuada el fenotipo inmunológico y fisiopatología del daño hepático agudo-grave como parte de la infección por SARS COV 2.

De las hipótesis mencionadas la que mayor impacto tiene, es la que guarda relación con el adenovirus y esto puede deberse a que existe una mayor vulnerabilidad entre los niños que surgieron durante la actual pandemia de COVID-19, resultado de la circulación reducida de adenovirus en los últimos dos años.

La gravedad de las infecciones por adenovirus se podría ver influenciadas por una infección por COVID-19 pasada o concurrente, así también como pacientes inmunocomprometidos y con daño hepático: cirrosis compensada o descompensada, enfermedad hepática crónica, enfermedad hepática en etapa terminal en espera de trasplante.

## Referencias

[1] E. Guerra Domínguez, “Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños,” *Multimed,* vol. 26, no. 3, 2022.

[2] K. Marsh, R. Tayler, L. Pollock, K. Roy, F. Lakha, A. Ho, D. Henderson, T. Divala, S. Currie, and D. Yirrell, “Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022,” *Eurosurveillance,* vol. 27, no. 15, pp. 2200318, 2022.

[3] J. Sanchis, P. Avanzas, D. Filgueiras-Rama, P. García-Pavía, L. Sanchis, I. del Río, R. Alarcón, M. Barreiro-Pérez, R. Estévez-Loureiro, and G. M. H. Campos, "Socalec» Cardiología," *Rev Esp Cardiol,* vol. 75, pp. 449-50, 2022.

[4] V. Sgouropoulou, E. Vargiami, M. Kyriazi, E. Papadimitriou, C. Agakidis, and D. Zafeiriou, "Transient severe liver injury: A unique presentation of COVID-19 disease in a pediatric patient," *The Pediatric Infectious Disease Journal,* vol. 40, no. 5, pp. e204-e205, 2021.

[5] A. A. Rabaan, M. A. Bakhrebah, M. S. Nassar, Z. S. Natto, A. Al Mutair, S. Alhumaid, M. Aljeldah, M. Garout, W. A. Alfouzan, and F. S. Alshahrani, "Suspected adenovirus causing an emerging hepatitis among children below 10 years: a review," *Pathogens,* vol. 11, no. 7, pp. 712, 2022.

[6] L. G. P. Cordón, "Modelos de recomendación con falta de información. Aplicaciones al sector turístico," Universidad de Jaén, 2008.

[7] M. R. M. Arroyave, A. F. Estrada, and R. C. González, "Modelo de recomendación para la orientación vocacional basado en la computación con palabras [Recommendation models for vocational orientation based on computing with words]," *International Journal of Innovation and Applied Studies,* vol. 15, no. 1, pp. 80, 2016.

[8] O. Mar-Cornelio, I. Santana-Ching, and J. González-Gulín, "Sistema de Laboratorios Remotos para la práctica de Ingeniería de Control," *Revista científica,* vol. 3, no. 36, 2019.

[9] J. E. Ricardo, M. Y. L. Vázquez, A. J. P. Palacios, and Y. E. A. Ojeda, "Inteligencia artificial y propiedad intelectual," *Universidad y Sociedad,* vol. 13, no. S3, pp. 362-368, 2021.

[10] I. A. González, A. J. R. Fernández, and J. E. Ricardo, "Violación del derecho a la salud: caso Albán Cornejo Vs Ecuador," *Universidad Y Sociedad,* vol. 13, no. S2, pp. 60-65, 2021.

[11] G. Á. Gómez, J. V. Moya, J. E. Ricardo, and C. V. Sánchez, "La formación continua de los docentes de la educación superior como sustento del modelo pedagógico," *Revista Conrado,* vol. 17, no. S1, pp. 431-439, 2021.

[12] J. E. Ricardo, M. Y. L. Vázquez, and N. B. Hernández, "Impacto de la investigación jurídica a los problemas sociales postpandemia en Ecuador," *Universidad y Sociedad,* vol. 14, no. S5, pp. 542-551., 2022.

[13] E. G. Caballero, M. Leyva, J. E. Ricardo, and N. B. Hernández, "NeutroGroups Generated by Uninorms: A Theoretical Approach," *Theory and Applications of NeutroAlgebras as Generalizations of Classical Algebras*, pp. 155-179: IGI Global, 2022.

[14] M. L. Vázquez, J. Estupiñan, and F. Smarandache, "Neutrosofía en Latinoamérica, avances y perspectivas," *Revista Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas. ISSN 2574-1101,* vol. 14, pp. 01-08, 2020.

[15] F. Smarandache, "A unifying field in Logics: Neutrosophic Logic," *Philosophy*, pp. 1-141: American Research Press, 1999.

[16] F. Smarandache, and S. Pramanik, *New trends in neutrosophic theory and applications*: Infinite Study, 2016.

[17] M. L. Vázquez, and F. Smarandache, *Neutrosofía: Nuevos avances en el tratamiento de la incertidumbre*: Infinite Study, 2018.

[18] F. Smarandache, and M. Leyva-Vázquez, *Fundamentos de la lógica y los conjuntos neutrosóficos y su papel en la inteligencia artificial*: Infinite Study, 2018.

[19] O. Mar, I. Santana, and J. Gulín, "Algoritmo para determinar y eliminar nodos neutrales en Mapa Cognitivo Neutrosófico," *Neutrosophic Computing and Machine Learning,* vol. 8, pp. 4-11, 2019.

[20] F. Smarandache, and T. Paroiu, *Neutrosofia ca reflectarea a realităţii neconvenţionale*: Infinite Study, 2012.

[21] J. González, and O. Mar. "Algoritmo de clasificación genética para la generación de reglas de clasificación," No.1, Vol.8; https://www.redib.org/recursos/Record/oai_articulo983540-algoritmo-clasificacion-genetica-generacion-reglas-clasificacion.

[22] V. V. Falcón, B. S. Martínez, J. E. Ricardo, and M. Y. L. Vázquez, "Análisis del Ranking 2021 de universidades ecuatorianas del Times Higher Education con el Método Topsis," *Revista Conrado,* vol. 17, no. S3, pp. 70-78, 2021.

[23] J. Ricardo, A. Fernández, and M. Vázquez, "Compensatory Fuzzy Logic with Single Valued Neutrosophic Numbers in the Analysis of University Strategic Management," *International Journal of Neutrosophic Science*, pp. 151-159, 2022.

[24] M. Y. L. Vázquez, J. E. Ricardo, and N. B. Hernández, "Investigación científica: perspectiva desde la neutrosofía y productividad," *Universidad y Sociedad,* vol. 14, no. S5, pp. 640-649., 2022.

[25] H. Wang, F. Smarandache, Y. Zhang, and R. Sunderraman, "Single valued neutrosophic sets," *Review of the Air Force Academy*, no. 1, pp. 10, 2010.

[26] M. Y. L. Vázquez, K. Y. P. Teurel, A. F. Estrada, and J. G. González, "Modelo para el análisis de escenarios basados en mapas cognitivos difusos: estudio de caso en software biomédico," *Ingenieria y Universidad: Engineering for Development,* vol. 17, no. 2, pp. 375-390, 2013.

[27] S. D. Álvarez Gómez, A. J. Romero Fernández, J. Estupiñán Ricardo, and D. V. Ponce Ruiz, "Selección del docente tutor basado en la calidad de la docencia en metodología de la investigación," *Conrado,* vol. 17, no. 80, pp. 88-94, 2021.

[28] J. E. Ricardo, V. M. V. Rosado, J. P. Fernández, and S. M. Martínez, "Importancia de la investigación jurídica para la formación de los profesionales del Derecho en Ecuador," *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2020.

[29] J. E. Ricardo, J. J. D. Menéndez, and R. L. M. Manzano, "Integración universitaria, reto actual en el siglo XXI," *Revista Conrado,* vol. 16, no. S 1, pp. 51-58, 2020.

[30] J. E. Ricardo, N. B. Hernández, R. J. T. Vargas, A. V. T. Suntaxi, and F. N. O. Castro, "La perspectiva ambiental en el desarrollo local," *Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 2017.

[31] L. Pérez, "Modelo de recomendación con falta de información. Aplicaciones al sector turístico," Tesis doctoral. Universidad de Jaén, 2008.

[32] B. B. Fonseca, and O. Mar, "Implementación de operador OWA en un sistema computacional para la evaluación del desempeño," *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, 2021.

[33] B. B. Fonseca, O. M. Cornelio, and F. R. R. Marzo, "Tratamiento de la incertidumbre en la evaluación del desempeño de los Recursos Humanos de un proyecto basado en conjuntos borrosos," *Serie Científica de la Universidad de las Ciencias Informáticas,* vol. 13, no. 6, pp. 84-93, 2020.

[34] O. Mar, and B. Bron, "Procedimiento para determinar el índice de control organizacional utilizando Mapa Cognitivo Difuso," *Serie Científica*, pp. 79-90.

[35] K. Pérez-Teruel, M. Leyva-Vázquez, and V. Estrada-Sentí, "Mental Models Consensus Process Using Fuzzy Cognitive Maps and Computing with Words," *Ingenieria y Universidad,* vol. 19, no. 1, pp. 7-22, 2015.

[36] B. B. Fonseca, O. M. Cornelio, and I. P. Pupo, "Sistema de recomendaciones sobre la evaluación de proyectos de desarrollo de software," *Revista Cubana de Informática Médica,* vol. 13, no. 2, 2021.

[37] M. Cornelio, "Estación de trabajo para la práctica de Microbiología y Parasitología Médica en la carrera de medicina integrado al sistema de laboratorios a distancia," *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río,* vol. 20, no. 2, pp. 174-181, 2016.

[38] R. Sahin, and M. Yigider, "A Multi-criteria neutrosophic group decision making metod based TOPSIS for supplier selection," *arXiv preprint arXiv:1412.5077*, 2014.

[39] L. Téllez, and R. M. M. Mateos, "Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática," *Gastroenterología y hepatología,* vol. 43, no. 8, pp. 472-480, 2020.

[40] G. Urrútia, and X. Bonfill, "Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis," *Medicina clínica,* vol. 135, no. 11, pp. 507-511, 2010.

[41] N. S. van Oers, N. W. Hanners, P. K. Sue, V. Aquino, Q.-Z. Li, J. W. Schoggins, and C. A. Wysocki, "SARS-CoV-2 infection associated with hepatitis in an infant with X-linked severe combined immunodeficiency," *Clinical Immunology,* vol. 224, pp. 108662, 2021.

[42] N. L. Pessoa, A. A. Bentes, A. L. de Carvalho, T. B. de Souza Silva, P. A. Alves, E. V. de Sousa Reis, T. A. Rodrigues, E. G. Kroon, and M. A. Campos, "Case report: hepatitis in a child infected with SARS-CoV-2 presenting toll-like receptor 7 Gln11Leu single nucleotide polymorphism," *Virology Journal,* vol. 18, no. 1, pp. 1-5, 2021.

[43] J. L. Pérez-Hernández, N. A. Salgado-Galicia, and R. Carrillo-Esper, "Hepatitis aguda grave de origen desconocido," *Gaceta médica de México,* vol. 158, no. 5, pp. 339-342, 2022.

**Recibido:** Octubre 13, 2022. **Aceptado:** Diciembre 21, 2022